

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی استان اردبیل

دانشکده پزشکی

پایان نامه جهت اخذ درجه دکتري رشته پزشکی

عنوان:

## **بررسی بیماری های همراه و مرتبط با تب مدیترانه ای فامیلی**

**در اردبیل**

استاد راهنما:

**دکتر فرهاد صالح زاده**

استاد مشاور:

**دکتر احد اعظمی**

نگارش:

**محمد قربانزاده**

پاییز ۱۳۹۳

شماره پایان نامه:

۰۵۱۶

پاس بی کران پروردگار یکتا را که، هستی مان بخشید و به طریق علم و دانش را، نمونه‌ان شد و به  
همنشینی رهروان علم و دانش مفتخرمان نمود و خوشه چینی از علم و معرفت را روزی‌ان  
ساخت به امید آنکه توفیق یابم جز خدمت به خلق او نکوشم

تقدیم به پدر بزرگوار و مادر مهربانم

آن دو فرشته ای که از خواسته هایشان گذشتند، سختی ها را به جان خریدند و خود را سپر برای مشکلات و ناملایمات کردند تا من به جایگاهی که اکنون در آن ایستاده ام برسم.

آنان که ناتوان شدند تا ما به توانایی برسیم...

مویهایشان سپید شد تا ما رو سفید شویم...

و عاشقانه سوختند تا ما گرمای بخش وجود ما و روشنگر راهمان باشند...

به پاس تعبیر عظیم و انسانی شان از کلمه ایثار و از خودگذشتگی

به پاس عاطفه سرشار و گرمای امید بخش وجودشان که در این سردترین روزگار ان بهترین پشتیبان است

به پاس قلب های بزرگشان که فریاد رس است و سرکردانی و ترس در پناهشان به شجاعت می گراید

و به پاس محبت های بی دریغشان که هرگز فروکش نمی کند

این مجموعه را به پدر و مادر عزیزم تقدیم می کنم

تقدیم به همسر من:

دریای بی کران فداکاری و عشق...

او که سایه مهربانش سایه سار زندگیم می باشد، او که اسوه صبر و تحمل بوده و مشکلات مسیر را  
برایم تسهیل نمود. این پایان نامه تقدیم همسر مهربانم می گردد.

این پایان نامه را ضمن تشکر و سپاس بیکران و در کمال افتخار و اتقان تقدیم می‌کنم به:

استاد بزرگوارم دکتر فرهاد صالح زاده

او که قدم به قدم برای این پایان نامه مرایاری کرد...

او که عشق مرا به آموختن ستود اما سایش لایق اوست که عشق به آموختن را به من آموخت و من به

افتخار شاگردی اش می‌بالم.

و نیز تقدیم می‌کنم به:

استاد گرامی‌ترم دکتر احدا عظمی

که در راه کسب علم و معرفت مرایاری نمودند

تقدیم به اساتید بزرگوارم:

دکتر افشان شرقی، دکتر افشین فتحی، دکتر فرزاد احمدآبادی

و

تقدیم به خواهر و برادرم، همراهان، همیشگی و پشوانه های زندگیم

## فهرست مطالب

صفحه	عنوان
۱.....	فصل اول.....
۲.....	۱-۱ مقدمه و بیان مسئله.....
۳.....	۱-۲ تعریف واژه های کلیدی.....
۴.....	۱-۳ اهداف و فرضیات.....
۴.....	۱-۳-۱ هدف کلی.....
۴.....	۱-۳-۲ اهداف اختصاصی.....
۴.....	۱-۳-۳ فرضیات.....
۵.....	۱-۳-۴ اهداف کاربردی.....
۶.....	فصل دوم پیشینه تحقیق.....
۷.....	۲-۱ تاریخچه ی طبیعی.....
۷.....	۲-۲ اپیدمیولوژی.....
۷.....	۲-۳ اتیولوژی.....
۸.....	۲-۴ شیوع.....
۱۰.....	۲-۵ ارتباط ژنوتیپ-فنوتیپ.....
۱۱.....	۲-۶ علایم و تظاهرات بالینی شایع.....
۱۱.....	۲-۶-۱ تب راجعه.....
۱۲.....	۲-۶-۲ حملات درد شکمی.....
۱۲.....	۲-۶-۳ حملات مفصلی.....
۱۳.....	۲-۶-۴ پرودروم (علائم قبل از حملات).....
۱۳.....	۲-۶-۵ حملات پلورال.....
۱۴.....	۲-۶-۶ پریکاردیت.....
۱۵.....	۲-۶-۷ آمیلوئیدوز.....
۱۶.....	۲-۷ تظاهرات نادر.....



۱۶	۲-۷-۱ فیبرومیالژی طول کشیده
۱۶	۲-۷-۲ اریتم شبیه باد سرخ
۱۷	۲-۷-۳ کاهش توانایی باروری
۱۷	۲-۷-۴ کاهش اتوپی
۱۷	۲-۷-۵ التهاب تک مفصلی راجعه
۱۹	۲-۷-۶ کهیر راجعه
۱۹	۲-۷-۷ منتشریت
۱۹	۲-۸ تشخیص
۲۱	۲-۹ تشخیص های افتراقی
۲۱	۲-۹-۱ تشخیص های افتراقی تب راجعه
۲۲	۲-۹-۲ سندروم تب دوره ای، آفت دهانی، فارنژیت و آدنوپاتی (PFAPA)
۲۲	۲-۱۰ بیماری های همراه و مرتبط با تب مدیترانه ای فامیلی
۲۴	۲-۱۰-۱ واسکولیت
۲۵	۲-۱۰-۲ بیماری بهجت
۲۷	۲-۱۰-۳ آسیت مزمن
۳۰	۲-۱۰-۴ بیماری التهابی روده
۳۲	۲-۱۰-۵ آرتریت روماتوئید
۳۲	۲-۱۰-۶ مالتیپل اسکلروزیس
۳۴	۲-۱۰-۷ درگیری قلبی
۳۵	۲-۱۰-۸ بیماری سلیاک
۳۶	۲-۱۰-۹ آرتریت ایدیوپاتیک جوانان (JIA)
۳۷	۲-۱۰-۱۰ سندرم تب دوره ای، آفت دهانی، فارنژیت و آدنوپاتی (PFAPA)
۳۸	۲-۱۱ پیشگیری از تظاهرات اولیه و درمان بیماری
۴۰	فصل سوم مواد و روش ها
۴۱	۳-۱ نوع مطالعه
۴۱	۳-۲ محیط پژوهش

۳-۳	جامعه آماری و حجم نمونه.....	۴۱
۳-۴	روش گردآوری اطلاعات.....	۴۱
۳-۵	روش تجزیه و تحلیل داده ها و بررسی آماری.....	۴۱
۳-۶	معیار ورود.....	۴۲
۳-۷	معیار خروج.....	۴۲
۳-۸	ملاحظات اخلاقی.....	۴۳
۳-۹	محدودیت مطالعه.....	۴۳
۳-۱۰	متغیر های مطالعه.....	۴۴
	فصل چهارم نتایج.....	۴۵
	فصل پنجم بحث و نتیجه گیری.....	۶۵
۵-۱	بحث.....	۶۶
۵-۲	نتیجه گیری.....	۷۳
	منابع.....	۷۴

### فهرست نمودارها

- نمودار ۴-۱ : فراوانی بیماران به تفکیک جنسیت..... ۴۸
- نمودار ۴-۲ : فراوانی بیماران به تفکیک بازه های سنی ۱۰ ساله..... ۴۹
- نمودار ۴-۳ : فراوانی بیماران به تفکیک طول مدت بیماری..... ۵۰
- نمودار ۴-۴ : فراوانی بیماران به تفکیک درگیری سیستم ها و ارگان های بدن..... ۵۲

## فهرست جداول

- جدول ۴-۱ : مشخصات کلی بیماران..... ۴۶
- جدول ۴-۲ : فراوانی نسبی انواع بیماری های همراه با FMF..... ۵۱
- جدول ۴-۳ : فراوانی بیماران بر اساس همراهی FMF با بیماری های گوارشی..... ۵۳
- جدول ۴-۴ : فراوانی بیماران بر اساس همراهی FMF با بیماری های روماتولوژی..... ۵۴
- جدول ۴-۵ : فراوانی بیماران بر اساس همراهی FMF با بیماری های نورولوژی..... ۵۵
- جدول ۴-۶ : فراوانی بیماران بر اساس همراهی FMF با سایر سندروم های خودالتهابی..... ۵۶
- جدول ۴-۷ : فراوانی بیماران بر اساس همراهی FMF با بیماری های قلبی..... ۵۷
- جدول ۴-۸ : فراوانی بیماری های با شیوع پایین در مبتلایان به FMF..... ۵۸
- جدول ۴-۹ : فراوانی افراد بر اساس نوع جهش MEFV..... ۵۹
- جدول ۴-۱۰ : فراوانی انواع آلل ها در بیماران..... ۶۰
- جدول ۴-۱۱ : فراوانی جهش های ژن MEFV در افراد دارای بیماری گوارشی..... ۶۱
- جدول ۴-۱۲ : فراوانی جهش های ژن MEFV در افراد دارای بیماری روماتولوژی..... ۶۲
- جدول ۴-۱۳ : فراوانی جهش های ژن MEFV در افراد دارای بیماری نورولوژی..... ۶۳
- جدول ۴-۱۴ : فراوانی جهش های ژن MEFV در افراد دارای بیماری خودالتهابی..... ۶۴
- جدول ۵-۱ : شایع ترین بیماری همراه با FMF بر اساس درگیری سیستم ها و ارگان ها..... ۶۷
- جدول ۵-۲ : ژنوتیپ بیماران دارای آسیب در مطالعات مختلف..... ۶۹
- جدول ۵-۳ : فراوانی جهش های مختلف در ضایعات دریچه ای قلب..... ۷۳

HIDS : Hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome

AS : Ankilosing spondilitis

IBD : Inflammatory bowel disease

FMF : Familial Mediterranean Fever

PRES : Posterior reversible leukoencephalopathy syndrome

PAPA : Pyogenic sterile arthritis, Pyoderma gangrenosum, and Acne

JIA : Juvenile idiopathic arthritis

PUD : Peptic ulcer disease

MEFV :Mediterranean Fever

PFAPA : Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenopathy

HSP: Henoch-Schönlein purpura

TRAPS : TNF receptor-associated periodic syndrome

MWS: Muckle-Wells syndrome

MS: Multiple sclerosis

## چکیده

### مقدمه و بیان مساله :

تب مدیترانه ای فامیلی یک بیماری ارثی اتوزوم مغلوب می باشد و با تب راجعه و التهاب غشاهای سروزی مشخص می گردد. FMF ممکن است با بیماریهای التهابی سیستمیک مختلف از جمله واسکولیت ها، اسپوندیلوآرتريت ها، مولتیپل اسکروزیس و بیماری های التهابی روده همراهی داشته باشد. در این مطالعه می خواهیم بیماریهای همراه و مرتبط با تب مدیترانه ای فامیلی را در این منطقه بررسی کنیم.

### مواد و روش ها :

این مطالعه از نوع مطالعه توصیفی می باشد. در این مطالعه اطلاعات پرونده ۳۰۰ بیمار که بر اساس معیار های Tel Hashomer مبتلا به FMF بودند مورد بررسی قرار گرفت. پس از بررسی دقیق، ۴۱ بیمار که همراه با FMF بیماری دیگری نیز داشتند، وارد مطالعه شدند و اطلاعات آنها را وارد چک لیست هایی که از قبل طراحی شده بود کردیم. برای تجزیه و تحلیل داده ها از نرم افزار SPSS v16 استفاده شد و با استفاده از روش های آمار توصیفی در قالب نمودار و جداول بیان گردید.

### نتایج :

در این مطالعه میانگین سنی بیماران ۲۱/۲۴ سال بود و ۲۱ بیمار مونث بودند. بیشترین همراهی FMF با بیماری های گوارشی در ۱۳ بیمار (۳۱/۷ درصد) و سپس بیماری های روماتولوژی در ۷ بیمار (۱۷/۰۷ درصد) بود. سندروم های خودالتهابی در ۶ بیمار، بیماری های نورولوژیک در ۴ بیمار و درگیری قلبی در ۲ بیمار یافت شد. در بین بیماری های گوارشی PUD، در بیماری های روماتولوژی JIA، در بیماری های نورولوژی Seizure و در بیماری های خودالتهابی PFAPA بیشترین فراوانی را داشتند. و بطور کلی در این بیماری ها، جهش های M694V و E148Q شیوع بیشتری دارند.

### نتیجه گیری :

نتایج نشان داد که تب مدیترانه ای فامیلی با بیماری های گوارشی، روماتولوژی، نورولوژی، قلبی و سایر سندروم های خودالتهابی مرتبط می باشد و در این بیماری ها، جهش های M694V و E148Q شیوع بیشتری دارند. هم چنین سنگ کیسه صفرا در همراهی با FMF یافت شد که تاکنون در مطالعات گذشته گزارش نشده است.

**کلمات کلیدی:** تب مدیترانه ای فامیلی، سندروم های خودالتهابی، ژن MEFV

# فصل اول

## مقدمه و بیان مسئله

## ۱-۱ مقدمه و بیان مسئله

تب مدیترانه ای فامیلی یا (FMF) Familial Mediterranean Fever یک بیماری ارثی اتوزوم مغلوب می باشد (۸، ۹). این بیماری عمدتاً در میان جمعیت های مدیترانه ای (یهودی ها، اعراب، ترک ها و ارامنه) شایع می باشد (۱۰). FMF با تب راجعه و التهاب غشاهای سرورزی مشخص می گردد که منجر به درد شکم، درد مفاصل و درد های سینه ای می شود (۸، ۱۰). جدی ترین عارضه بیماری FMF پیشرفت آمیلویدوز است که منجر به از کار افتادن کلیه ها می گردد (۹). ژن مسئول این بیماری، ژن MEFV (Mediterranean Fever) می باشد که بر روی کروموزوم ۱۶ (16p13) قرار دارد و دارای ۱۰ اگزون می باشد (۹، ۱۰). تاکنون حدود ۸۰ جهش در ژن MEFV در ارتباط با بیماری FMF شناسایی شده است که شایع ترین جهش ها شامل: M694I، V726A، M694V، M680I و E148Q می باشد و در بین این جهش ها، جهش M694V بالاترین فراوانی را دارد (۱۰). موثرترین درمان برای بیماران FMF، کلشی سین می باشد که باعث کاهش تعداد و شدت حملات می شود و نیز باعث پیشگیری از آمیلویدوز و افزایش طول عمر بیماران می شود (۱۰).

تب مدیترانه ای فامیلی ممکن است با بیماریهای التهابی سیستمیک مختلف از جمله واسکولیت ها، اسپوندیلوآرتریت ها، مولتیپل اسکروزیس و بیماری های التهابی روده همراهی داشته باشد (۷۱). بیماریهای همراه و مرتبط با تب مدیترانه ای فامیلی در مقالات متعددی گزارش شده است و مشخص شده که FMF با بیماریهای واسکولیتی در ارتباط بوده است (۷۳-۷۶). ارتباط با بیماری بهجت (۸۱، ۸۰)، بیماریهای التهابی روده (۹۸-۱۰۰) و نیز